

KALLIKREIN-STIMULATIONSTEST:
SCREENING-METHODE FÜR EINE
ERFOLGVERSPRECHENDE THERAPIE
DER OLIGO- UND ASTHENOZOOSPERMIE
MIT KALLIKREIN

Friedrich Setzer

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

KALLIKREIN-STIMULATIONSTEST: SCREENING-METHODE
FÜR EINE ERFOLGVERSPRECHENDE THERAPIE DER OLIGO-
UND ASTHENOZOOSPERMIE MIT KALLIKREIN ?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Setzer
aus Neuhaus
1985

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W.-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündl. Prüfung: 28.11.1985

Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
I. Biochemische Aspekte	2
I.1. Kininogene und Kininogenasen	3
I.2. Kinine und Aminopeptidasen	4
I.3. Kininasen	6
II. Physiologische Aspekte	6
III. Spermatogenese und Spermatozoenstoff- wechsel	8
IV. Experimentelle Untersuchungen	12
IV.1. In Vitro Ergebnisse	12
IV.2. Systemische Kallikreinanwendung	16
IV.2.a. Offene Klinische Prüfung	19
IV.2.b. Doppelblindstudien	21
IV.2.c. Konzeptionsrate nach Kallikrein- therapie	22
C. Material und Methoden	24
I. Auswahlkriterien	24
I.1. Patientengut	
I.2. Abstinenzdauer	
I.3. Kallikrein-Applikationsform und Dosierung	
II. Spermatozoenparameter	25
II.1. Zeitpunkt der Kontrollen	
II.2. Grenzwerte	
III. Statistische Auswertung	26
III.1. Korrelationskoeffizient	
III.2. Vierfelderkorrelation	
D. Ergebnisse	28
I. Übersicht über die Ausgangsdaten	28
II. Zusammenstellung der Ergebnisse	38

INHALTSVERZEICHNIS

E. Diskussion	45
F. Zusammenfassung	48
G. Literaturliste	49
Danksagung	56
Lebenslauf	57

A. EINLEITUNG

In den letzten Jahren wurden sehr umfangreiche und breit angelegte experimentelle und klinische Forschungen über die Wirkung des Kallikrein auf die Hodenfunktion, insbesondere auf die Spermatozoen durchgeführt.

Die Arbeiten der verschiedenen andrologischen Zentren haben übereinstimmend gezeigt, daß Kallikrein eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums in der Andrologie darstellt. Dies gilt sowohl für die Anwendung von Kallikrein als Spermazusatz in Verbindung mit der homologen Insemination, als auch für die orale (bzw. parenterale) Therapie, besonders bei der Oligo- und bei der Asthenozoospermie.

Da jedoch ein nicht geringer Teil der mit Kallikrein behandelten Patienten auf die Therapie überhaupt nicht anspricht, oder aber gelegentlich sogar mit einer paradoxen Verschlechterung der Fertilität reagiert, lag es nahe einen Test zu suchen, der eine Voraussage über eine erfolgversprechende Kallikreinthherapie möglich macht. Unter diesem Gesichtspunkt scheint als denkbare und prognostisch wertvolle Hilfe der für den sinnvollen Einsatz der homologen Insemination durchgeführte Stimulationstest mit Kallikrein überprüfenswert.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war es, das Vorhandensein einer Korrelation des Kallikrein-Stimulationstests in vitro mit der Ansprechbarkeit auf eine systemische Kallikreinthherapie nachzuweisen oder zu widerlegen.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Biochemische Aspekte

Das Kallikrein-Kinin-System ist ein komplexes biologisches System. Das Zusammenspiel der Hauptkomponenten dieses Systems spiegelt Abbildung 1 wider.

KALLIKREIN - KININ SYSTEM

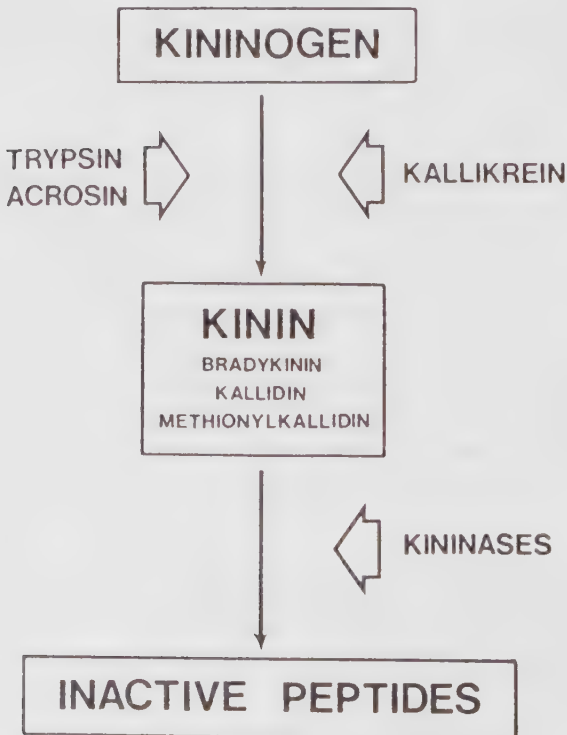


Abb.1. Komponenten des Kallikrein-Kinin-Systems und deren Interaktionen.(35)

I. 1. Kininogene und Kininogenasen:

Die Kininogene unterteilt man in eine HMW-Form (= high molecular weight, MG = 120 000) und eine LMW-Form (= low molecular weight, MG = 78 000) (3,6).

Kininogene und Kininasen kommen im Organismus praktisch ubiquitär vor. Diese Tatsache ist dafür verantwortlich, daß jede endogene Aktivierung bzw. exogene Zufuhr von Kininogenasen zu der in Abbildung 1 dargestellten Reaktionsfolge führt.

Die Wirkung dieser Kininogenasen beruht auf einer proteolytischen Spaltung der Kininogene. Während praktisch jede Protease mit trypsinähnlicher Substratspezifität Kininogenaseaktivität besitzt, sind die eigentlichen (" spezifischen ") Kallikreine durch ihre hohe Selektivität für die Kininogenspaltung und die damit verbundenen Kininfreisetzung charakterisiert (vgl. Abb.2.).

" Spezifische Kininogenasen "		
Organ-Kallikrein	MG=	LMW-Kininogen
Speicheldrüse,	27000-35000	
Darm, Niere	Glykoproteine	
Plasma-Kallikrein	MG=100000	HMW-Kininogen
" Unspezifische Kininogenasen "		
Trypsin (Pankreas)	MG=24000	beide Kininogene
Plasmin (Plasma)	MG=80000	beide Kininogene
Akrosin (Spermien)	MG=40000	beide Kininogene
Kathepsin D (Leukozyten)	MG=42000	Leukokininogen

Abb.2. "Spezifische" und "unspezifische" Kininogenasen:
Vorkommen, Molekulargewicht (MG) und bevorzugtes Substrat. (4)

Das bevorzugte Substrat der Organ-Kallikreine ist dabei das niedermolekulare oder LMW - Kininogen (3,4,6, 38).

In der andrologischen Therapie wird bevorzugt Schweine-Pankreas-Kallikrein eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 29000. Es besteht aus zwei Polypeptidketten mit insgesamt 232 Aminosäuren und einem Kohlehydratgehalt von 5,6% (=Kallikrein A) bzw. 11,5% (=Kallikrein B). Die Unterschiede im Zuckeranteil scheinen für die enzymatischen Eigenschaften unerheblich zu sein (4,35, 38).

Im Gegensatz zu den Organ-Kallikreinen kommt dem Plasma-Kallikrein eine bedeutende Rolle im Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System zu. Sein diesbezüglicher biologischer Partner ist der Hagemanfaktor (Faktor XII), der durch Plasma-Kallikrein in Gegenwart von HMW-Kininogen als Kofaktor enzymatisch aktiviert wird (3,6).

Beide, Plasma-Kallikrein und HMW-Kininogen, sind demnach heute in erster Linie als Gerinnungsfaktoren anzusehen (4,38).

Von den " unspezifischen " Kininogenasen soll an erster Stelle vor allem das Akrosin erwähnt werden, das im Akrosom des Spermatozoons lokalisiert ist (3).

Es handelt sich dabei um ein Enzym, das die Migration der Spermien im weiblichen Genitaltrakt fördert und das für die Penetration des Spermatozoons durch die Zona pellucida des Eies verantwortlich ist (6,15).

I. 2. Kinine und Aminopeptidasen:

Die eigentlichen Effektoren des Kallikrein-Kinin-Systems sind die Kinine, zu deren bekanntesten Vertretern das Bradykinin (= Kallidin 9, ein Nonapeptid), Kallidin

(= Lys.-Bradykinin) und Methionyl-Kallidin (= Met.-Lys.-Bradykinin) gehören.

	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Bradykinin
Lys-	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Kallidin
Met-Lys-	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Methionylkallidin

Abb.3. Aminosäuresequenzen der wichtigsten Kinine.(35)

Diese drei Kinine haben in ihrer Wirkungsweise im wesentlichen nur quantitative Unterschiede. Außerdem werden Met-Lys-Bradykinin und Lys-Bradykinin überdies relativ rasch in Bradykinin umgewandelt. Die für diesen Vorgang nötigen Enzyme sind unspezifische und spezifische Aminopeptidasen, die in den meisten Körperflüssigkeiten und Geweben vorkommen (4,38).

Gegen überschießende Kallikreinaktivität und damit Kininbildung schützt sich der Organismus mit Hilfe von Inhibitoren. Zur Hemmung des Plasmakallikreins stehen zwei " Sofortinhibitoren " (der C1-Inaktivator und das α_2 -Makroglobulin) sowie ein " Progressivinhibitor " (α_1 -Antitrypsin) zur Verfügung.

Heparin und Antithrombin III haben ebenfalls noch eine inhibitorische Wirkung auf Plasmakallikrein (4,35,38).

Demgegenüber reagiert Organkallikrein (Schweine-Pankreas-Kallikrein) nur sehr langsam mit den Kallikreininhibitoren des menschlichen Plasmas. Hierin liegt auch eine für die therapeutische Anwendung der Organkallikreine in der Andrologie wichtige Grundvoraussetzung - nämlich die relativ lange Entfaltung der Wirksamkeit (3,4,6,38).

I. 3. Kininasen:

Durch die Kininasen, die wie oben erwähnt in den meisten Körperkompartimenten vorkommen, ist die Wirkungsdauer der Kinine begrenzt. Ihr Vorhandensein ist für die Aufrechterhaltung eines physiologischen Gleichgewichtes zwischen Kininbildung und -abbau verantwortlich (3,6).

Bei den Kininasen handelt es sich aber nicht nur um Kinin-abbauende Enzyme, sie haben zusätzlich noch eine weitere biologische Funktion:

So inaktiviert z.B. Kininase II primär Bradykinin und somit eine blutdrucksenkende Substanz, um sekundär durch Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I dann eine blutdrucksteigernde Substanz zu bilden (4,38). Die Affinität der Kininase II (auch Angiotensin converting enzyme genannt) zu den Kininen ist allerdings hundertfach größer als zu Angiotensin I (9,10).

Kininase II kommt hauptsächlich in den Geweben von Lunge, Niere und Hoden vor.

Kininase I inaktiviert außer den Kininen auch Anaphylatoxin und kommt besonders in Lunge, Haut und Blut vor.

II. Physiologische Aspekte

Die genaue physiologische Wirkung von Kallikrein ist bis heute noch nicht zufriedenstellend genau geklärt. Nach dem augenblicklichen Wissensstand spielt Kallikrein im Sinne einer Kininlibrierung bei vielen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen eine wichtige Rolle (4,38).

Die wichtigsten Grundwirkungen des Kallikrein-Kinin-Systems sind:

- Erhöhung der Kapillarpermeabilität
 - Dilatation von Arteriolen und Kapillaren
 - Beteiligung bei der Schmerzerzeugung
 - Erhöhung der zellulären Aufnahme von Nähr- und Aufbaustoffen (bes. Glucose, Aminosäuren, Nukleotide)
 - proliferationsfördernder Effekt
 - Erregung glatter Muskulatur (bes. Bronchien, Ileum, Uterus)
- (6,7,8,9,10,29,35,38)

Da, wie aus Abb.4 hervorgeht, die Kinine die verschiedensten Hormonsysteme beeinflussen bzw. stimulieren, wird deren Wirkung teilweise überlagert. Der beobachtete biologische Effekt ist somit das Resultat von verschiedenen Einzelwirkungen, die sich sowohl addieren als auch gegenseitig neutralisieren können (4,38).

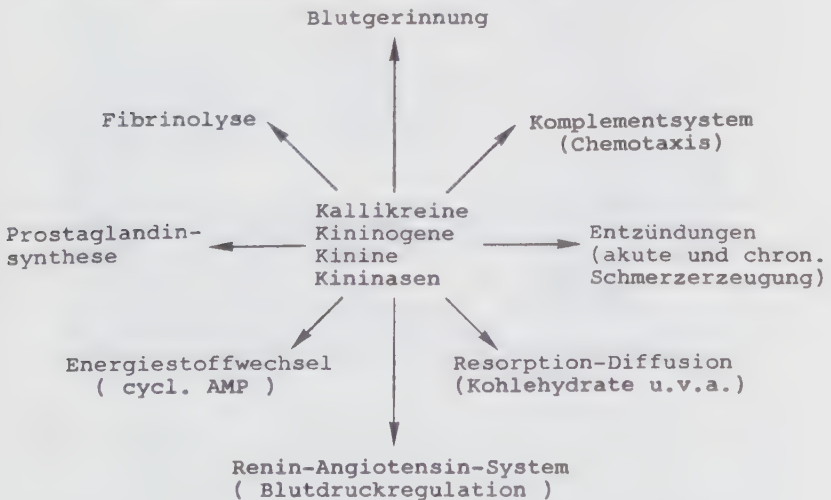


Abb.4. Biologische Vorgänge und Systeme, an denen Komponenten des Kallikrein-Kinin-Systems beteiligt sind.

Als Beispiel für die physiologischen Interaktionen sei die Stimulierung der Prostaglandinsynthese erwähnt. Je nach Zelltyp wird unter Kininwirkung Prostaglandin PGE_2 oder $\text{PGF}_{2\alpha}$ vermehrt gebildet. Hierbei addieren sich Kinin- und PGE -Wirkung im Bereich der Arteriolen und führen zu einer Dilatation, während sich im Bereich der Venolen die PGF -Wirkung gegensinnig zur Kininwirkung verhält und somit eine Konstriktion hervorruft (4,8,38).

Mit dem Renin-Angiotensin-System ist das Kallikrein-Kinin-System sogar zweifach verknüpft:

1. Organ-Kallikrein fördert die Bildung von aktivem Renin aus Prorenin.
2. Kininase II steigert die Bildung von Angiotensin II, einer potenten vasopressorischen Substanz.

1 III. Spermatogenese und Spermatozoenstoffwechsel

Die Spermatogenese ist von den verschiedensten Faktoren wie z.B. vom Lebensalter und von mehreren hormonellen Vorgängen abhängig.

Bei der Entwicklung der Samenzelle haben die Sertoli-Zellen eine wichtige Funktion im Sinne der Ernährung, Differenzierung und Ausreifung der Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden (25,38).

Der Einfluß des Kallikrein-Kinin-Systems auf die Spermatogenese wird schon seit geraumer Zeit diskutiert (6, 7,24,27,36,37).

Bereits 1975 zeigte W.-B. Schill in einer Untersuchung einen deutlichen Kallikrein-Therapie-Effekt im Hinblick auf die Gesamtspermatozoenzahl pro Ejakulat, die drei Monate nach Therapiebeginn eine signifikante Steigerung erfuhr. Dieser Zeitraum von drei Monaten entspricht einem Spermatogenesezyklus, der von der Stammzelle bis zum ausgereiften Spermatozoon etwa 74 Tage plus 12 Tage Nebenhodenpassage beträgt (27).

Darüber hinaus scheint aber auch eine indirekte Beeinflussung der Samenzellreifung durch eine Stimulierung der Sertoli-Zellen durch das Kalikrein-Kinin-System und damit eine Verbesserung der "Qualität" der ausgereifen Spermatozoen möglich zu sein (25,38).

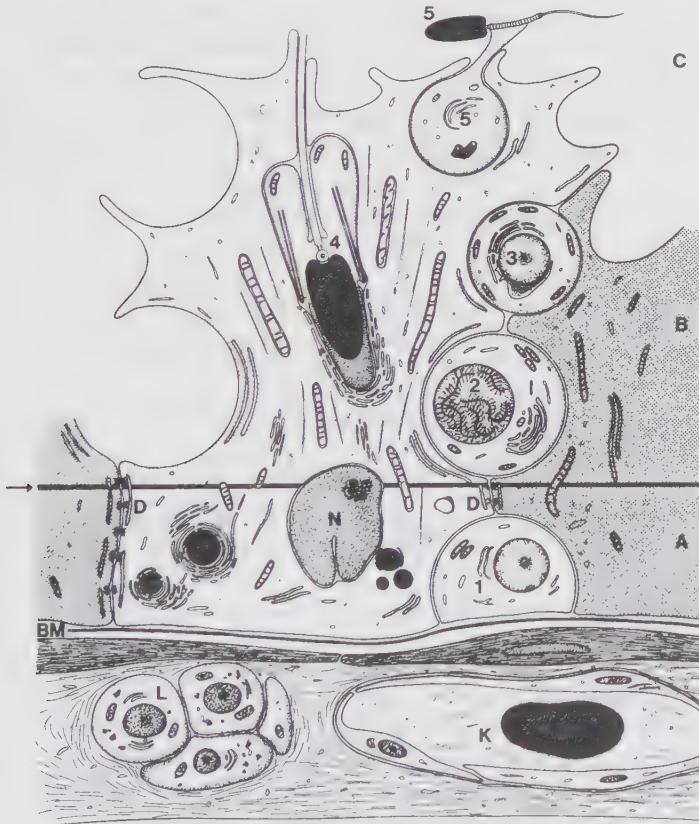


Abb.5. Schema zur Feinstruktur der Sertoli-Zelle und zur Kompartimentierung des Hodens. ---Linie=Blut-Testis-Schranke. BM=Basalmembran, N=Sertoli-Zellkern, K=Kapillare, L=Leydig-Zelle, Hodenkompartimente: A=basales Kompartiment, B=adluminales Kompartiment C=Lumen des Tubulus seminiferus, 1-5=Spermatogenesestadien (25)

Während der Motilitätsanstieg nach Beendigung einer Kallikrein-Therapie wahrscheinlich auf einen indirekten Effekt zurückzuführen ist, zum Beispiel über die direkte oder indirekte Beeinflussung der Spermatogenese (s.o.), beruht die unter der Therapie beobachtete Motilitätsverbesserung vermutlich auf einer spezifischen Wirkung des Kallikreins auf die Spermatozoen infolge Ausscheidung in die männlichen Genitalsekrete, wodurch der Spermatozoenstoffwechsel angeregt wird (29).

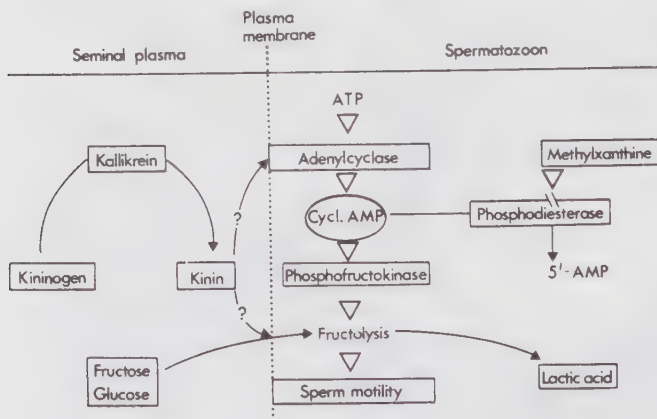


Abb.6. Spermatozoenstoffwechsel und seine vermutliche Verbindung zum Kallikrein-Kinin-System.(35)

D.D. Hoskins et al. konnten 1971 zeigen, daß c-AMP die enzymatische Aktivität der allosterischen Phosphofructokinase steuert und damit durch die Beeinflussung der Fructolyse den Spermatozoenstoffwechsel direkt kontrolliert. Diese Erkenntnisse wurden durch den Nachweis einer engen Korrelation zwischen Spermatozoenmotilität und c-AMP-Spiegel von J.S. Tash und T. Mann bestätigt (14,44).

Bringt man nun die oben erwähnten Erkenntnisse in Zusammenhang mit dem beobachteten Symptom der Motilitätssteigerung nach Kallikreintherapie, so muß zwangsläufig auf eine Verbindung des Kallikreinsystems mit dem Spermatozoenstoffwechsel geschlossen werden (vgl. Abb. 6).

Bewiesen wurden diese engen Beziehungen auch durch die Untersuchungen von Schill und Leidl 1975. Dabei wurden der Fructoseverbrauch sowie der Sauerstoffverbrauch von kallikreinstimuliertem Humansperma gemessen. Bei beiden Stoffwechselparametern ließ sich eine signifikante Stimulation nachweisen (6,15,26).

IV. Experimentelle Untersuchungen

IV. 1. In-vitro Ergebnisse:

Die positiven Ergebnisse der verschiedensten in-vitro-Studien machen es möglich, einen Beweis für die direkte Wirkung des Kallikreins auf die Spermatozoen zu erbringen. Es handelt sich bei dieser Wirkung des Kallikreins als Spermazusatz also nicht nur um die Folge eines unspezifischen Effekts wie zum Beispiel die Folge einer Verbesserung der genitalen Durchblutungsverhältnisse (29).

Übereinstimmend haben in-vitro-Studien unterschiedlicher Autoren gezeigt, daß Kallikrein folgende Effekte auf Humanspermatozoen mit reduzierter Motilität besitzt (2,6,7,15,21,22,26,28,30,38,42,43):

- a. Steigerung der Gesamtmotilität
- b. Steigerung der Progressivmotilität
- c. Erhöhung der Durchschnittsgeschwindigkeit
- d. Verbesserung der Cervixmukuspenetration
- e. Steigerung des Spermatozoenstoffwechsels
- f. Verlängerung der Überlebenszeit

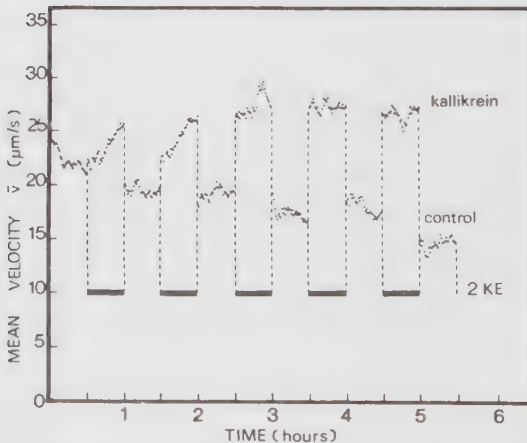


Abb.7. Langzeitregistrierung der Wirkung von Kallikrein (43)

Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der Wirkung von Kallikrein bei einer Dosierung von 2 KE. Jeder Meßpunkt ist eine errechnete mittlere Geschwindigkeit von Humanspermatozoen aus 1000 gemittelten Autokorrelationsfunktionen. Deutlich ist die Geschwindigkeitszunahme im Vergleich zum Verlauf der Kontrollprobe ohne Kallikrein zu sehen.

Es hat sich auch gezeigt, daß eine Korrelation besteht zwischen zugegebener Kallikreinkonzentration und Spermatozoenmotilität in-vitro (6,7,28,42,43).

Abbildung 8 zeigt, daß ein maximaler Stimulationseffekt bei einer Kallikreinkonzentration von 5 KE pro ml Ejakulat erreicht wurde, was einer Kallikreinmenge von 3,5g entspricht. Einschränkung muß jedoch zu diesem Ergebnis hinzugefügt werden, daß individuelle, teilweise große Schwankungen vorhanden waren (0,1 bis 100 KE/ml Ejakulat).

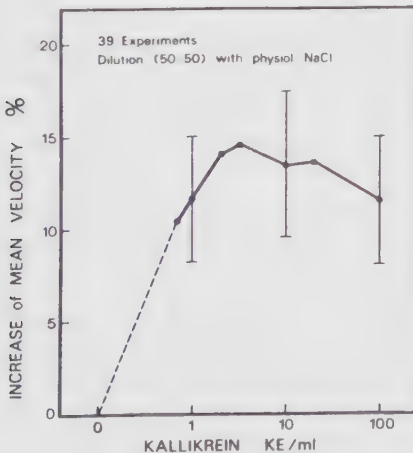


Abb.8. Dosis-Wirkungs-Kurve von Kallikrein. Die maximale Geschwindigkeitszunahme von Humanspermatozoen erfolgt bei etwa 5 KE.(43)

Durch die Fraktionierung des Spermas während des Vorganges der Ejakulation kann man Portionen gewinnen, die eine bessere Qualität aufweisen als das Gesamtejakulat. Der Ejakulationsprozeß geht normalerweise in typischer Weise vor sich. Zunächst erfolgt die Sekretion der Cowper'schen Drüsen. Diese wird gefolgt von den Sekreten der Prostata, woraufhin sich Produkte von Testes, Epididymus und Ductus deferens anschließen. Beendet wird der Ejakulationsvorgang durch die Sekrete der Bläschendrüse.

Der Anteil am Volumen des Gesamtejakulates ist (1,2) :

- bei den Sekreten der Cowper'schen Drüsen unterschiedlich (i.d.R. gering)
- beim Prostatasekret ca. 40-45%
- bei den Produkten von Testes, Epididymis und Ductus deferens 5-10%
- bei den Sekreten der Bläschendrüse 45-50%

Daher enthält normalerweise die erste Portion des Ejakulates die höchste Spermatozoenkonzentration (ca. 76% der Gesamtspermatozoenzahl). Diese Konstellation findet sich in ca. 80% aller Fälle. In 10% weist die zweite Portion eine bessere Qualität auf und in 10% besteht kein Unterschied zwischen beiden Portionen des Split-ejakulates (7,45).

Das Stimulationsverhalten von Split-ejakulat unterscheidet sich nicht grundsätzlich vom Verhalten des Gesamtejakulates.

Im Durchschnitt liegt die Erfolgsquote bei homologer Insemination von Split-ejakulat (ohne Sperma stimulation) bei 20 bis 25% (30,34,45). Durch den Zusatz von Kallikrein läßt sich die Konzeptionsrate wesentlich steigern. Diese Tatsache beruht wahrscheinlich auf einer durch Kallikrein induzierten Verbesserung der Zervixmukuspenetration (21,47). Schill hat dies 1980 durch eine Studie an einem Patientenkollektiv mit den Symptomen Oligo-

und Asthenozoospermie nachgewiesen. Dabei lag die Konzeptionsrate nach Zusatz von 5 KE/ml Splitejakulat bei 36% (32).

Besonders erfolversprechend im Hinblick auf eine Konzeption scheint die Insemination von Splitejakulat, das mit Zervixmucus vermischt wurde, zu sein. Bei einer Untersuchung fand Ustay eine Konzeptionsrate bei Verwendung von Splitejakulat von 52%, bei Verwendung von Gesamtejakulat von 28% (47).

Vor einer Inseminationsbehandlung mit Splitejakulat unter Zusatz von Kallikrein sollte jedoch ein Stimulationstest durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob sich die Spermatozoen überhaupt durch Kallikrein stimulieren lassen.

IV. 2. Systemische Kallikreinanwendung:

Die Frage, die sich im Hinblick auf den pharmakokinetischen Aspekt der Kallikreinthherapie stellt, ist, warum die Kinine als die eigentlichen Effektoren nicht direkt zur Anwendung gelangen; d.h. warum man den Umweg über die Verabreichung des freisetzenden Enzyms geht. Dazu ist festzuhalten, daß die Kinine eine sehr kurze Halbwertszeit (ca. 15-45 sec.) im Plasma haben. Dies bedeutet, daß Kinine, um einen durchgehenden effektiven Spiegel zu halten, kontinuierlich parenteral infundiert werden müßten. Da sich das von selbst verbietet, bleibt zur Zeit nur der Weg über die Applikation des freisetzenden Enzyms, sprich des Kallikreins (9,10,11,36).

Allgemein hat sich herausgestellt, daß Patienten auf die Kallikreinthherapie unterschiedlich ansprechen können (32,39):

- a. Die Spermaparameter werden nicht beeinflusst.
- b. In einzelnen Fällen ist mit einem paradoxen Effekt auf die Spermatozoendichte bzw. Spermatozoenmotilität zu rechnen, d.h. die Spermatozoenzahl bzw. -motilität verschlechtern sich unter Kallikreinthherapie. Nach Absetzen erreichen jedoch diese Parameter nach 3-6 Monaten wieder die Ausgangswerte.

Eine Interpretation dieses Phänomens ist zur Zeit schwierig, könnte aber unter anderem durch eine, durch die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen bedingte, lokal begrenzte Ödematisierung des Nebenhodens bedingt sein. Dies könnte zu einer funktionellen Beeinträchtigung des Nebenhodens führen und außerdem einen zeitweiligen partiellen oder totalen Verschuß des Nebenhodenganges bewirken.

- c. Bei den Patienten, die auf eine Kallikreintherapie ansprechen, kommt es entweder zu einer isolierten Verbesserung der Spermatozoenzahl, -motilität, bzw. -morphologie, oder aber zwei bzw. drei dieser Parameter bessern sich gleichzeitig, je nachdem, ob eine Oligo- oder Asthenozoospermie vorliegt.

Kallikreintherapie - Indikationen

Kallikrein hat einen positiven Effekt bei Störungen der Spermatozoenreifung und des Spermatozoentransports und auch bei Sertolizellinsuffizienz (10,14). Damit ist die systemische Therapie mit Kallikrein im wesentlichen bei Patienten mit den Symptomen der Oligo- bzw. Asthenozoospermie indiziert.

Voraussetzung für jede neu einzuleitende systemische Applikation von Kallikrein sollte sein, jede mögliche schädigende Noxe zu beseitigen (10,41). Deshalb muß vor Therapiebeginn unbedingt beachtet werden:

- a. striktes Rauchverbot
- b. Vermeidung anderer Noxen z.B. Alkohol, ...
- c. Beseitigung einer bestehenden Varicocele.

Kallikreintherapie - Kontraindikationen

Da es sich bei Kallikrein um eine physiologische Substanz handelt, sind toxische Nebenwirkungen nicht zu erwarten (34). Während einer Kallikreintherapie kann es jedoch zu einer Reaktivierung einer latent bestehenden Entzündung im Genitaltrakt kommen. Aus diesem Grunde ist eine unabdingbare Voraussetzung für jede Kallikreintherapie eine gründliche klinisch-andrologische und spermatologische Untersuchung.

Darüberhinaus ergeben sich aufgrund der physiologischen Interaktionen von Kallikrein gelegentlich Begleiterscheinungen, die jedoch keine wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens hervorrufen.

Kallikreintherapie - Applikationsformen

Pankreaskallikrein kann sowohl parenteral als auch oral verabreicht werden. Bei der parenteralen Applikationsform werden dreimal 40 KE/Woche intramuskulär injiziert, wobei sich jedoch herausgestellt hat, daß diese Art der Applikation der oralen unterlegen ist. Oral werden heute 600 KE täglich gegeben.

Die Behandlungsdauer sollte mindestens drei Monate betragen (vgl. Abb. 9). Eine Verlängerung der Behandlung auf 6 bzw. 12 Monate ist nur dann sinnvoll, wenn nach dem ersten dreimonatigen Behandlungszyklus eine Besserung der Spermaparameter eingetreten ist.

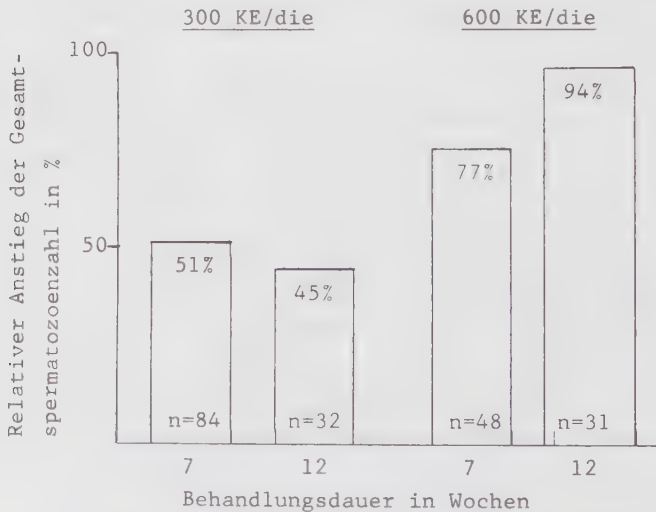


Abb.9. Unterschiedlicher Anstieg der Gesamtspermatozoenzahl in Abhängigkeit von Therapiedauer und Kallikreindosis. (33)

Aus Abbildung 9 geht hervor, daß eine über drei Monate dauernde Behandlung einer siebenwöchigen Therapie überlegen war. Eine Dosierung von 600 KE täglich zeigte deutlich bessere Ergebnisse als täglich 300 KE (29,33).

IV. 2. a. Offene Klinische Prüfung

Offene klinische Studien der verschiedensten andrologischen Zentren haben gezeigt, daß Kallikrein einen begünstigenden Effekt auf verschiedene Spermaparameter besitzt (16,17,31,39). Dabei hat sich herausgestellt, daß man prinzipiell Früheffekt und Späteffekt bei der Kallikreintherapie unterscheiden kann (6,7,35,36).

-In den ersten Wochen nach Therapiebeginn wird hauptsächlich die Verbesserung der Spermienmotilität im Vordergrund stehen. Diese Motilitätsverbesserung bezieht sich dabei nicht nur auf eine Zunahme der Progressivmotilität sondern auch auf eine Zunahme der Gesamtmotilität.

-Der Späteffekt äußert sich in einer Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl und in einer Verbesserung der normalen Spermienmorphologie. Diese Langzeiteffekte des Kallikreins beruhen vermutlich auf einer Stimulierung der Spermatogenese, die wie oben erwähnt einschließlich Nebenhodenpassage 86 Tage beträgt.

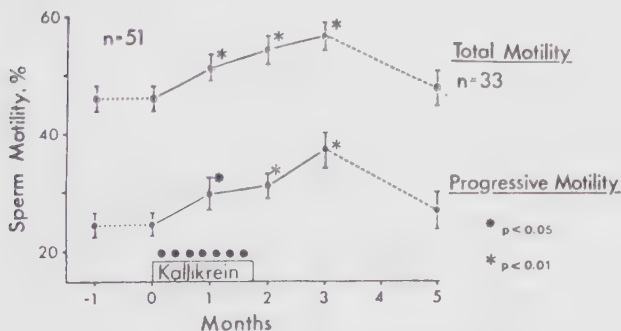


Abb.10. Orale Therapie der idiopathischen Asthenozoospermie bei 51 Patienten mit täglich 600 Einheiten Kallikrein über einen Zeitraum von 7 Wochen. Graphische Darstellung des prozentualen

Anteils der Gesamtmotilität und der Progressivmotilität der Spermatozoen. Bei 65% der Patienten kam es nach 3 Monaten zu einer deutlichen Verbesserung der Progressivmotilität. (30)

Die Abbildungen 10 und 11 dokumentieren Beispiele für eine offene klinische Studie. Dabei wurde der therapeutische Effekt von Schweinepankreas-kallikrein auf die Spermogrammparameter subfertiler Männer mit den Syptomen Asthenozoospermie und Oligozoospermie untersucht. Nach parenteraler und oraler Verabreichung von Kallikrein in unterschiedlicher Dosierung über einen Zeitraum von nur 7 Wochen wurde im arithmetischen Mittel bei der Asthenozoospermie eine statistisch signifikante Verbesserung der quantitativen und qualitativen Spermatozoenmotilität beobachtet. Bei der Oligozoospermie kam zusätzlich zur Motilitätssteigerung noch die Zunahme der Spermatozoenzahl hinzu. Das Maximum des therapeutischen Erfolges lag im 2. und 3. Monat nach Therapiebeginn. Im 5. Monat nach Einleitung der siebenwöchigen Kallikreintherapie waren - von Einzelfällen abgesehen - die Ausgangswerte wieder erreicht.

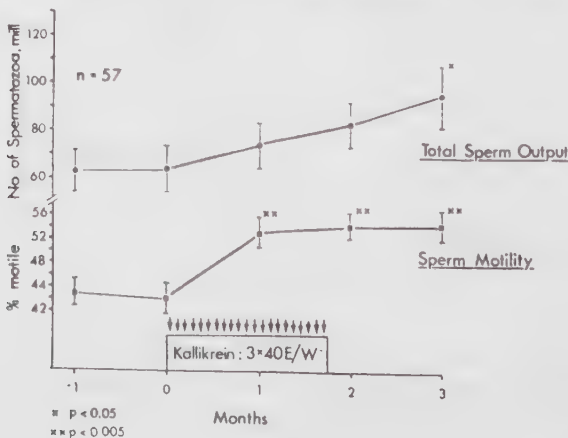


Abb.11. Parenterale Therapie der idiopathischen Oligo-

zoospermie bei 57 Patienten mit wöchentlich 3 mal 40 Einheiten Kallikrein i.m. über einen Zeitraum von 7 Wochen. Graphische Darstellung der Gesamtspermatozoenzahl (Mill.) und des prozentualen Anteils der beweglichen Spermatozoen. Nach 3 Monaten betrug die mittlere Steigerung der Gesamtspermatozoenzahl 31 Mill. pro Ejakulat (31,38).

IV. 2. b. Doppelblindstudien

Die offene klinische Prüfung von Kallikrein wurde durch Doppelblindstudien ergänzt und bestätigt. Abbildung 12 zeigt ein Beispiel. In dieser Studie wurden 90 Patienten mit idiopathischer Oligozoospermie untersucht. Die Behandlungsdauer betrug 7 Wochen. Dabei zeigte sich ebenfalls eine signifikante Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl mit einem Maximum zwischen 2 und 3 Monaten nach Therapiebeginn. Auch der positive Effekt auf die Spermatozoenmotilität konnte in diesem Rahmen bestätigt werden (35,49).

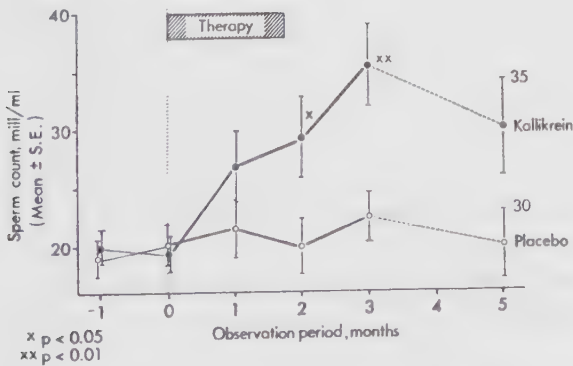


Abb.12. Spermatozoenzahl (Mill./ml) während einer

Doppelblindstudie mit 90 Patienten (Placebo-
gruppe 42 Patienten; Kallikreingruppe 48 Pati-
enten). Die Zahl der Spermaanalysen zum Zeit-
punkt 5 Monate nach Therapiebeginn war 30 in
der Placebogruppe und 35 in der Kallikrein-
gruppe. (31)

IV. 2. c. Konzeptionsrate nach Kallikreintherapie

Die Zervixmukuspenetration ist von großer praktischer
Bedeutung, weil eine Korrelation besteht zwischen der
Spermatozoenpenetration in das Zervixsekret und der
Konzeptionsrate (7,22,29,30,46).

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß Kalli-
krein eine signifikante Verbesserung der Spermatozoen-
migration bewirkt (21,22,47,50). Durchschnittlich war
dabei eine ca. 45%ige Steigerung der Spermatozoenpene-
tration nach Kallikreintherapie zu erkennen. Bei etwa
40% der Spermaproben war keine Begünstigung der Zervix-
mukuspenetration nachweisbar, was auf eine bereits vor-
handene irreversible Schädigung des Spermatozoenstoff-
wechsels hinweist (29).

Eine Steigerung der Konzeptionsrate nach Kallikreinthe-
rapie konnte ebenfalls durch mehrere klinische Untersuch-
ungen nachgewiesen werden (27,31,50). So zeigte zum Bei-
spiel Schill in einer Studie 1977, daß die Konzeptions-
rate innerhalb eines definierten Zeitraums von einem
Jahr nach Therapiebeginn in der Kallikreingruppe 38%
betrug, während die spontane Konzeptionsrate innerhalb
des Placebokollektives bei 16% lag. Eine Zunahme der
Abortrate war nicht zu erkennen (30,31,50). Während
und kurz nach Beendigung der Kallikreintherapie fand
sich eine Akkumulation der Konzeptionen (vgl. Abb. 13).

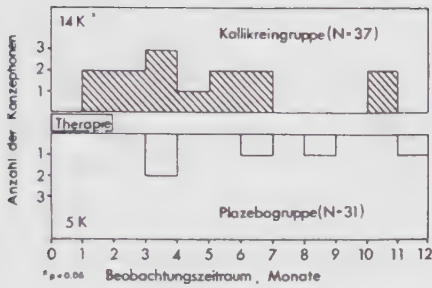


Abb.13. Anzahl und Eintritt der Schwangerschaften in beiden Behandlungsgruppen einer Doppelblindstudie in Abhängigkeit von der Zeit. Der Beobachtungszeitraum beträgt ein Jahr ab Beginn der Studie. Signifikanz mit dem χ^2 -Test $p < 0,05$. K=Konzeptionen. (31)

C. MATERIAL UND METHODEN

I. Auswahlkriterien

I. 1. Patientengut:

Für die vorliegende Arbeit wurde das Patientenkollektiv der andrologischen Ambulanz der Dermatologischen Klinik der Ludwig Maximilian Universität München herangezogen und zwar aus den Jahren 1975-1981.

Ausgewählt wurden zunächst Patienten mit den Symptomen der Oligo- und / oder Asthenozoospermie, bei denen eine Stimulation des Gesamtejakulates unter Kallikreinzusatz in vitro und davor oder danach eine in vivo Therapie mit Kallikrein durchgeführt wurde.

Da die Fallzahlen bei dieser Konstellation zu gering waren, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu gewährleisten, wurde die Arbeit erweitert. Dabei wurde jenes Patientenkollektiv herangezogen, bei welchem eine Stimulation des Splitejakulates erfolgt war.

I. 2. Abstinenzdauer

Wegen der Abhängigkeit insbesondere der Motilität von der Abstinenzdauer wurden nur jene Spermaanalysen herangezogen, bei denen eine Abstinenz von vier bis sechs Tagen angegeben worden ist (vgl. Mortimer et al.:19,20).

I. 3. Kallikrein - Applikationsform und Dosierung:

Beim in vitro Stimulationstest wurden routinemäßig 5IE Kallikrein pro Milliliter Ejakulat zugefügt und bei Zimmertemperatur inkubiert. Nach einem Zeitraum von einer Stunde wurden bei den Spermaproben erneut die Parameter quantitative und progressive Motilität ermittelt.

Bezüglich der Kallikreintherapie mußten grundsätzlich zwei Gruppen gebildet werden:

- a. Gruppe mit einer Behandlungsdauer von 7 Wochen (Kallikreindosierung i.d.R. 300KE/die bzw. dreimal 40KE i.m./Woche).

- b. Gruppe mit einer Behandlungsdauer von 3 Monaten (Kallikreindosierung 300 KE/die); vereinzelt wurden auch Patienten in diese Gruppe mit aufgenommen, bei denen die Therapie um einige Monate verlängert wurde.

II. Spermatozoenparameter

II. 1. Zeitpunkt der Kontrollen:

Für den in vitro Stimulationstest wurden die beiden Parameter quantitative und progressive Motilität herangezogen. Dabei wurde die Motilitätszunahme eine Stunde nach Stimulation mit 5KE/ml Ejakulat untersucht.

Im Hinblick auf die Kallikreintherapie wurde zusätzlich zu den Parametern quantitative und progressive Motilität noch die Gesamtspermatozoenzahl pro Ejakulat betrachtet. Dabei war das Vorgehen folgendes:

Zunächst wurde ein Ausgangswert ermittelt. Dieser wurde in der Regel aus dem arithmetischen Mittel von zwei vor Therapiebeginn durchgeführten Spermaanalysen errechnet, die jedoch nicht länger als 6 Monate zurückliegen durften. In Einzelfällen war nur eine Spermaanalyse vorhanden, die dann allerdings unmittelbar vor Therapiebeginn durchgeführt wurde.

Als 1. Kontrollwert wurde eine Spermauntersuchung herangezogen, die exakt 3 Monate nach Therapiebeginn durchgeführt wurde. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 3 Monaten genau dem Ende der oralen Kallikreinzufuhr.

Als 2. Kontrollwert wurde eine Spermauntersuchung herangezogen, die 4 bis 6 Monate nach Therapiebeginn erfolgt war.

Wenn bei einem der Kontrollwerte nur eine Splitejakulat-analyse vorhanden war, so wurden, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, die beiden Splitejakulatwerte in einen dem Gesamtejakulat entsprechenden Wert umgerechnet.

II. 2. Grenzwerte:

Als erfolgreiches Testergebnis der in vitro Stimulation wurde eine Motilitätszunahme größer oder gleich 15% eine Stunde nach Zugabe von Kallikrein betrachtet.

Als erfolgreicher therapeutischer Effekt nach Kallikreinbehandlung wurde eine Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl von mindestens 25 Millionen bzw. eine Motilitätszunahme von größer oder gleich 15% bewertet. Dabei wurde sowohl der Unterschied zwischen Ausgangswert und 1. Kontrollwert, als auch der Unterschied zwischen Ausgangswert und 2. Kontrollwert untersucht.

III. Statistische Auswertung

Mit Hilfe statistischer Methoden sollte nun herausgefunden werden, ob eine Korrelation besteht zwischen in vitro Test und Kallikreinthherapie.

Aus diesem Grund wurden folgende Parameter miteinander korreliert:

- a. quantitative Motilität des in vitro Tests mit quantitativer Motilität der Therapie zum Zeitpunkt der 1. Kontrolle;
- b. progressive Motilität des in vitro Tests mit progressiver Motilität der Therapie zum Zeitpunkt der 1. Kontrolle;
- c. quantitative Motilität des in vitro Tests mit Gesamtspermatozoenzahl der Therapie zum Zeitpunkt der 1. Kontrolle;
- d. zum Zeitpunkt der 2. Kontrolle wurden dieselben Wertepaare wie unter a.-c. beschrieben miteinander verglichen.

Dabei muß noch ergänzend hinzugefügt werden, daß für die Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl nach Kallikreinthherapie natürlich kein direkt korrelierbarer Wert des Stimulationstests herangezogen werden konnte. Aus die-

sem Grunde wurde für die Korrelation mit der Gesamt-spermatozoenzahl auf die nur indirekt vergleichbaren Werte der quantitativen Motilität des in vitro Testes zurückgegriffen.

III. 1. Korrelationskoeffizient:

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten erfolgte nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression. Dabei wurde auf ein von den Mitarbeitern des ISB (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München) eingespeichertes Programm des Rechners Hewlett Pachard (Texas Instruments) zurückgegriffen.

III. 2. Vierfelderkorrelation:

Unabhängig von der Berechnung des Korrelationskoeffizienten mittels der multiplen linearen Regression erfolgte noch zusätzlich die Vierfelderkorrelation. Dieses statistische Verfahren ist die angemessene mathematische Beschreibung für den Fall, daß die miteinander zu korrelierenden Variablen beide in nur zwei Stufen aufgeteilt sind, wie dies bei der vorliegenden Arbeit der Fall ist.

D. ERGEBNISSE

I. Übersicht über die Ausgangsdaten

Auf den folgenden Tabellen sind die den statistischen Berechnungen zu Grunde liegenden Ausgangsdaten zusammengestellt.

Dabei sind in der Spalte Q die absolute Zunahme der quantitativen Motilität in %, in der Spalte P die absolute Zunahme der progressiven Motilität in % und in der Spalte Spz die Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl in Millionen/Ejakulat aufgeführt.

Nach in vitro Test und Therapiedauer werden folgende Gruppen unterschieden:

I. 1. Tabelle 1 und Tabelle 2:

in vitro Stimulation des Gesamtejakulates
Therapiedauer 7 Wochen

I. 2. Tabelle 3 und Tabelle 4:

in vitro Stimulation des Gesamtejakulates
Therapiedauer 3 Monate

I. 3. Tabelle 5 bis Tabelle 9:

in vitro Stimulation des Splitejakulates
(spermatozoenreichere Fraktion)
Therapiedauer 3 Monate

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
1	20	10	17	22	79,9	17	12	21,9
2	0	0	- 5	- 5	- 85,0	15	0	156,7
3	2	0	-10	10	51,2	-10	10	55,5
4	0	0	10	20	26,5	0	-10	1,0
5	0	5	5	-10	164,4	15	20	- 7,9
6	0	0	0	5	- 14,8	-20	-25	15,4
7	0	0	-25	-25	5,0	15	5	3,7
8	15	20	-10	- 5	- 62,4	0	- 5	- 26,8
9	10	30	10	5	30,6	0	-15	58,1
10	10	20	20	25	- 55,6	0	-15	- 90,7
11	0	10	- 5	0	69,4	- 5	-10	39,2
12	5	0	-45	-35	- 33,1	-35	-35	- 29,4
13	0	10	-10	-15	- 19,0	10	15	- 32,6
14	10	10	0	10	24,5	20	10	38,0
15	0	10	- 2	- 2	10,5	7	12	237,8
16	0	5	5	0	45,7	- 5	0	- 22,7
17	10	0	25	15	210,2	5	15	166,4
18	15	35	- 5	-15	-182,8	- 5	-15	- 75,4
19	10	20	-20	-15	- 77,3	-30	-25	- 14,4
20	10	30	-20	-15	134,2	-20	-15	- 4,2
21	10	20	-10	-10	- 15,1	-10	-10	- 54,3
22	0	0	0	0	79,3	10	- 5	10,8
23	0	30	0	0	-110,9	0	10	12,5
24	20	10	20	30	- 19,2	10	10	42,0
25	15	15	0	5	132,3	0	-15	- 67,8
26	0	0	5	5	- 66,1	5	-15	-185,3
27	10	10	-10	-10	- 7,1	10	-10	- 43,4
28	0	10	20	10	13,5	20	10	11,0
29	10	20	-15	- 5	- 53,1	15	- 5	- 62,9
30	15	5	0	0	-112,6	-10	-10	-521,7

n = laufende Patientenummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 1

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
31	0	20	-10	-10	-141,6	0	-10	-137,8
32	0	15	-15	-15	-341,7	-15	-15	42,2
33	30	20	10	0	- 73,6	10	20	341,0
34	10	10	10	10	2,3	10	10	- 21,7
35	0	0	0	- 5	- 96,3	0	-25	- 68,1

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 2

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
1	0	20	15	5	137,0	25	0	160,3
2	10	2	-10	- 1	11,4	10	19	- 2,6
3	0	0	22	0	76,2	- 7	0	20,8
4	0	0	-20	0	- 24,5	-40	0	- 99,2
5	20	30	- 5	10	- 28,8	5	20	17,3
6	0	0	5	0	209,0	15	0	78,2
7	0	10	10	15	- 11,6	10	10	45,1
8	0	0	10	7	- 31,5	10	27	267,3
9	0	-10	-30	-15	4,8	-20	-25	- 15,8
10	0	0	25	25	58,1	20	5	62,1
11	0	5	0	- 1	- 18,8	10	1	24,0
12	10	10	5	- 5	290,4	5	15	215,2
13	0	0	5	15	11,5	5	- 5	22,0
14	0	10	5	15	- 50,0	5	25	-124,3
15	10	0	10	10	- 35,6	-10	0	1,4
16	0	0	10	- 2	0,1	10	2	1,2
17	0	0	-10	-10	56,3	-10	-10	60,0
18	0	10	0	0	- 34,7	-10	0	- 10,4
19	30	20	2	17	- 2,7	2	- 7	45,3
20	20	20	5	0	25,3	-25	- 5	-148,5
21	10	10	-25	-35	-112,0	15	- 5	-118,6
22	0	10	5	-10	2,2	5	0	92,7
23	0	0	0	0	19,2	-10	0	46,3
24	0	0	- 5	-13	48,9	- 5	15	313,7
25	10	10	0	0	93,2	-10	0	- 47,2
26	0	0	- 5	5	-373,7	- 5	10	-336,5
27	10	10	15	-35	-239,2	- 5	- 5	406,2
28	0	0	-17	- 7	-237,1	12	2	- 17,8
29	-10	-10	-12	-25	-154,0	- 2	-15	- 62,5
30	10	10	15	15	-124,5	5	- 5	-299,0

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 3

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
31	0	20	- 5	-10	171,0	25	20	467,9
32	-10	5	-10	-40	-233,3	-20	-30	- 31,1
33	0	-10	5	0	- 92,2	- 5	-10	-145,3
34	0	10	10	12	-257,4	10	32	-361,8
35	10	10	10	-10	- 64,9	0	10	65,9
36	- 5	- 5	0	- 2	-191,1	0	- 2	44,8
37	10	10	40	10	101,6	50	10	- 27,9

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 4

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
1	0	20	10	20	171,6	20	20	92,3
2	10	0	-10	0	- 36,3	0	-20	169,8
3	0	0	-20	5	- 37,5	-10	0	- 98,7
4	0	0	5	- 5	- 33,2	15	5	1,7
5	10	20	- 5	10	- 28,8	5	20	17,3
6	- 5	0	25	7	25,2	-15	7	22,5
7	- 5	0	-20	0	- 24,5	-40	0	- 99,2
8	0	0	5	0	209,0	15	0	78,2
9	10	20	0	10	- 42,1	0	10	- 34,0
10	0	50	0	0	34,8	0	0	- 29,7
11	0	20	0	- 5	23,5	-20	-35	- 76,0
12	0	0	20	0	68,5	20	5	- 32,9
13	10	0	6	3	32,3	- 9	- 2	- 5,0
14	10	30	20	0	- 57,6	0	-10	2,6
15	0	-20	5	5	41,7	5	18	110,7
16	0	0	0	- 2	-191,1	0	- 2	44,8
17	0	10	0	0	- 34,7	-10	0	- 10,4
18	0	10	10	9	- 59,4	8	3	-106,9
19	10	0	0	- 8	8,6	0	10	169,3
20	0	0	10	20	159,8	10	16	135,6
21	0	10	-35	-35	-112,0	15	- 5	-118,6
22	0	15	- 5	-13	48,9	- 5	15	313,7
23	8	0	22	0	76,2	- 7	0	20,8
24	0	0	15	10	173,9	5	0	45,5
25	5	- 5	0	0	- 48,4	0	5	- 46,3
26	0	20	10	- 6	98,9	2	- 6	34,2
27	10	10	0	20	-262,4	-10	-10	-242,6
28	0	0	-10	- 3	- 13,3	-10	15	45,4
29	0	0	0	-10	119,8	-40	-20	-151,1
30	-10	-10	- 5	- 5	- 8,7	-25	-15	21,1

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 5

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
31	10	3	10	0	- 20,0	-26	-30	42,4
32	0	0	0	0	19,2	-10	0	46,3
33	10	10	-30	-15	4,8	-20	-25	- 15,8
34	0	20	0	15	100,6	0	3	183,8
35	0	15	10	27	- 37,1	0	2	52,4
36	10	0	0	0	-224,6	0	0	17,8
37	0	0	-20	-15	- 58,1	-10	- 5	19,2
38	0	0	-10	0	- 75,2	20	0	- 25,7
39	0	-10	- 5	0	- 51,6	15	0	- 21,2
40	-20	-15	10	7	- 31,5	10	27	267,3
41	20	20	12	15	78,3	22	15	47,2
42	10	0	- 9	-11	- 26,7	- 5	- 5	- 15,9
43	0	0	-20	- 5	- 4,5	0	- 5	- 31,1
44	0	5	10	20	9,6	0	-20	- 17,0
45	0	10	5	40	65,6	- 5	10	23,3
46	0	1	0	-28	110,6	-15	-30	- 5,2
47	10	40	5	- 5	- 26,0	3	13	61,4
48	10	10	5	- 5	- 50,0	15	15	- 36,4
49	10	28	20	-20	- 12,3	20	-15	- 6,7
50	-10	-15	10	0	98,4	0	3	118,6
51	10	10	0	-10	- 28,9	-10	-10	- 9,3
52	0	10	15	30	54,5	15	35	- 17,8
53	0	20	-10	0	- 61,7	15	0	- 43,8
54	0	0	- 5	-10	- 5,4	13	8	28,5
55	0	0	10	10	16,5	-25	0	115,4
56	10	0	20	0	2,2	19	0	- 42,0
57	10	10	0	-10	- 67,6	-10	-10	- 51,9
58	0	0	-15	-15	120,3	- 5	- 5	- 67,4
59	10	-10	10	- 5	163,7	10	- 5	187,2
60	5	5	10	-10	10,0	10	10	234,4

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 6

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
61	10	35	5	0	- 71,0	5	-40	50,7
62	0	0	5	2	157,0	5	2	115,0
63	10	30	- 5	- 5	- 7,8	- 5	- 5	- 31,5
64	0	0	0	0	69,2	0	-20	- 29,2
65	0	0	0	- 3	31,3	10	25	6,9
66	15	5	20	-10	- 16,6	2	- 7	- 30,2
67	0	0	2	-17	60,0	2	-17	- 0,7
68	0	0	25	25	58,1	20	5	62,1
69	-10	-10	-10	- 1	11,4	10	19	- 2,6
70	0	30	8	8	35,5	- 5	-18	73,2
71	10	0	- 7	- 3	28,0	2	- 5	- 16,2
72	0	10	-10	- 1	30,6			
73	0	0	5	14	26,4			
74	0	0	0	0	89,2			
75	0	0	0	10	13,6			
76	0	0	-13	- 7	108,6			
77	0	0	0	0	31,1			
78	0	10	10	-20	87,1			
79	0	0	0	-10	- 33,2			
80	-10	0				0	0	10,5
81	0	0				10	- 5	2,6
82	10	0				5	- 5	89,6
83	0	10				- 5	-13	164,4
84	0	0				10	28	30,0
85	10	10	5	- 5		- 5	-25	
86	0	10	10	10		0	10	
87	10	3	- 5	-10		25	20	
88	10	40	15	25		5	25	
89	0	8	5	0		- 5	1	
90	0	20	5	5		15	5	

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
91	20	30	-14	- 5		-15	- 5	
92	10	10	5	15		15	25	
93	0	10	0	5		10	25	
94	-10	0	- 5	5		- 5	10	
95	0	0	0	15		0	5	
96	5	10	5	- 5		0	-10	
97	- 5	- 5	-10	-15		0	-15	
98	0	0	-17	- 7		12	2	
99	0	-10	- 5	-20		0	0	
100	0	-10	0	-25		0	- 5	
101	0	0	- 5	-30		- 5	-20	
102	0	10	0	15		0	13	
103	0	0	0	0		-10	0	
104	0	10	5	0		10	10	
105	0	0	-48	0		0	10	
106	0	20	0	10		7	0	
107	0	20	10	10		10	10	
108	-20	-20	15	10		5	10	
109	0	20	- 5	-10		- 5	-11	
110	0	0	-30	0		-10	5	
111	0	0	0	0		-10	-15	
112	10	20	-15	-20		-25	-20	
113	0	20	- 5	10		-15	0	
114	0	10	0	- 5		10	-15	
115	0	0	0	0		-15	-15	
116	15	15	-10	0		-10	-20	
117	0	0	0	-10		0	-30	
118	15	0	-10	27				
119	0	0	10	-15				
120	10	0	- 5	5				

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 8

n	In Vitro Test		In Vivo Therapie					
			3 Monate nach Therapiebeginn			4-6 Monate nach Therapiebeginn		
	Q	P	Q	P	Spz	Q	P	Spz
121	-10	0	10	15				
122	0	20	0	- 5				
123	0	10	5	- 5				
124	-20	-20	0	5				
125	0	10	- 5	5				
126	0	20				5	15	
127	0	-20				0	10	
128	0	10				5	5	

n = laufende Patientennummer

Q = Zunahme der quantitativen Motilität (%)

P = Zunahme der progressiven Motilität (%)

Spz = Zunahme der Gesamtspermatozoenzahl (Mill/Ejakulat)

Tabelle 9

II. Zusammenstellung der Ergebnisse

Auf den folgenden Seiten findet sich eine Gegenüberstellung der statistischen Ergebnisse:

- a. der Vierfelderkorrelation und
- b. des Korrelationskoeffizienten.

Die Einteilung ist mit der tabellarischen Übersicht der Ausgangsdaten chronologisch identisch.

- II. 1. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 7 Wochen, 3 Monate nach
Therapiebeginn
- II. 2. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 7 Wochen, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn
- II. 3. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 3 Monate nach
Therapiebeginn
- II. 4. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn
- II. 5. in vitro Stimulation des Splitejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 3 Monate nach
Therapiebeginn
- II. 6. in vitro Stimulation des Splitejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn

II. 1. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 7 Wochen, 3 Monate nach Therapie-
beginn:

II. 1. a. quantitative Motilität: n = 35

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	25	3	28
≥15%	5	2	7
	30	5	

K = 0,234

II. 1. b. progressive Motilität: n = 35

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	12	7	19
≥15%	12	4	16
	24	11	

K = -0,121

II. 1. c. Gesamtspermatozoenzahl: n = 35

in vitro	in vivo		
	<25 Mio.	≥25 Mio.	
<15%	18	4	22
≥15%	12	1	13
	30	5	

K = 0,029

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
n = Fallzahl

II. 2. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 7 Wochen, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn:

II. 2. a. quantitative Motilität: n = 35

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	22	6	28
≥15%	6	1	7
	28	7	

K = 0,064

II. 2. b. progressive Motilität: n = 35

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	19	3	22
≥15%	12	1	13
	31	4	

K = -0,087

II. 2. c. Gesamtspermatozoenzahl: n = 35

in vitro	in vivo		
	<25 Mio.	≥25 Mio.	
<15%	13	6	19
≥15%	12	4	16
	25	10	

K = 0,065

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
n = Fallzahl

II. 3. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 3 Monate nach Therapie-
beginn:

II. 3. a. quantitative Motilität: n=37

in vitro	in vivo		
	<15%	>15%	
<15%	28	6	34
>15%	3	0	3
	31	6	

K = 0,157

II. 3. b. progressive Motilität: n=37

in vitro	in vivo		
	<15%	>15%	
<15%	27	5	32
>15%	4	1	5
	31	6	

K = 0,170

II. 3. c. Gesamtspermatozoenzahl: n=37

in vitro	in vivo		
	<25 Mio.	>25 Mio.	
<15%	24	10	34
>15%	2	1	3
	26	11	

K = 0,191

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
n = Fallzahl

II. 4. in vitro Stimulation des Gesamtejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn:

II. 4. a. quantitative Motilität: n=37

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	28	6	34
≥15%	3	0	3
	31	6	

K = 0,053

II. 4. b. progressive Motilität: n=37

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	26	6	32
≥15%	3	2	5
	29	8	

K = 0,341

II. 4. c. Gesamtspermatozoenzahl: n=37

in vitro	in vivo		
	<5 Mio.	≥5 Mio.	
<15%	20	14	34
≥15%	2	1	3
	22	15	

K = 0,017

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
n = Fallzahl

II. 5. in vitro Stimulation des Splitejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 3 Monate nach Therapie-
beginn:

II. 5. a. quantitative Motilität: $n = 120$

in vitro	in vivo		
	<15%	>15%	
<15%	104	11	115
>15%	4	1	5
	108	12	

$K = 0,0017$

II. 5. b. progressive Motilität: $n = 120$

in vitro	in vivo		
	<15%	>15%	
<15%	82	11	93
>15%	21	6	27
	103	17	

$K = 0,1055$

II. 5. c. Gesamtspermatozoenzahl: $n = 79$

in vitro	in vivo		
	<25 Mio.	>25 Mio.	
<15%	35	27	62
>15%	10	7	17
	45	34	

$K = 0,1117$

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
 n = Fallzahl

II. 6. in vitro Stimulation des Splitejakulates;
Therapiedauer 3 Monate, 4-6 Monate nach
Therapiebeginn:

II. 6. a. quantitative Motilität: n = 112

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	92	16	108
≥15%	3	1	4
	95	17	

K = 0,0192

II. 6. b. progressive Motilität: n = 112

in vitro	in vivo		
	<15%	≥15%	
<15%	72	12	84
≥15%	21	7	28
	93	19	

K = 0,0806

II. 6. c. Gesamtspermatozoenzahl: n = 76

in vitro	in vivo		
	<25 Mio.	≥25 Mio.	
<15%	38	21	59
≥15%	8	9	17
	46	30	

K = 0,1164

Darstellung des Zusammenhangs zwischen in vitro Stimu-
lation und Therapie mit Kallikrein; zunächst mittels der
Vierfelderkorrelation und Gegenüberstellung des jeweils
entsprechenden Korrelationskoeffizienten (K) berechnet
nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression;
n = Fallzahl

E. DISKUSSION

Anhand der dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten sollte eine Korrelation zwischen Kallikrein in vitro Stimulation und Kallikreintherapie untersucht werden. Dies wurde unter Heranziehung zweier, voneinander unabhängiger statistischer Methoden (multiple lineare Regression und Vierfelderkorrelation) exploriert.

Zum besseren Verständnis zunächst einige Bemerkungen zur Bedeutung des Korrelationskoeffizienten:

Abbildung 14 gibt uns einen Überblick für das Interpretieren eines berechneten Korrelationskoeffizienten (K). Ist K positiv sprechen wir von einer gleichsinnigen oder positiven Korrelation. Ist K negativ, ist eine Korrelation gegensinnig oder negativ. Für $K=0$ ist überhaupt keine Beziehung zwischen den Variablen festzustellen.

absoluter Betrag von K $ K $	Korrelation
0 - 0,2	nicht vorhanden
0,2 - 0,5	schwach
0,5 - 0,75	mittelstark
0,75 - 0,95	stark
0,95 - 1	vollständig

Abb.14. Beziehung zwischen Korrelationskoeffizient und Korrelation.

Die Korrelation sagt also aus, wie innig die Abhängigkeit zwischen zwei Variablen ist.

Die Vierfelderkorrelation dient zur groben Vororientierung, ob eine Korrelation besteht oder nicht. Bei einer guten, positiven Korrelation muß eine möglichst gute diagonale Symmetrie bestehen. Dies bedeutet, daß sowohl in den Feldern 1 und 4 als auch in den Feldern 2 und 3 annähernd gleiche Fallzahlen vorhanden sein müßten, und zwar in der Weise, daß in den Feldern 1 und 4 möglichst große und in den Feldern 2 und 3 möglichst kleine Fallzahlen aufscheinen.

Wendet man nun die oben aufgeführten Kriterien auf die in Abschnitt D. II. dargestellten Ergebnisse an, so muß man feststellen, daß nach dem Prinzip der Vierfelderkorrelation zu keinem Kontrollzeitpunkt und bei keiner der drei Gruppen eine Korrelation nachgewiesen werden konnte. In keinem Fall war eine gute diagonale Symmetrie vorhanden. Auch die Verteilung - hohe Fallzahlen in den Feldern 1 und 4 und niedrige Fallzahlen in den Feldern 2 und 3 - bot für kein Kriterium (quantitative Motilität, progressive Motilität, Gesamtspermatozoenzahl) den Anhalt für eine wenn auch noch so schwache Korrelation.

In diesem Zusammenhang sei noch darauf hingewiesen, daß die Fallzahlen insbesondere in der Gruppe 3 (vgl. II. 5. und II. 6. aus Abschnitt D.) genügend hoch gewählt waren, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu gewährleisten.

Die nach dem Prinzip der multiplen linearen Regression berechneten Korrelationskoeffizienten haben die Ergebnisse der Vierfelderkorrelation weitgehend bestätigt. Geringe Abweichungen fanden sich lediglich für die Symptome quantitative Motilität (Gruppe 1, 1. Kontrollwert; vgl. D.II.1.) und progressive Motilität (Gruppe 2, 2. Kontrollwert; vgl. D.II.4.). Die berechneten Werte des Korrelationskoeffizienten lagen hierbei zwi-

schen 0,2 und 0,5. Diese Werte würden für eine schwache Korrelation sprechen. Jedoch ist hier einschränkend zu bemerken, daß zum einen in dieser Gruppe die Fallzahlen für ein signifikantes Ergebnis zu gering sind und zum andern die schwache Korrelation jeweils nur ein Symptom zu jeweils nur einem Kontrollzeitpunkt betrifft. Somit bleibt es unmöglich den Erfolg einer Kallikreintherapie mittels des Kallikrein in vitro Tests zu prognostizieren.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Studien der verschiedensten andrologischen Zentren haben übereinstimmend den positiven Effekt von Kallikrein auf die reproduktiven Funktionen nachgewiesen. Kallikrein wird in der Andrologie auf zweifache Weise eingesetzt. Es findet einerseits als Spermazusatz in Verbindung mit der homologen Insemination, andererseits in der oralen Therapie besonders zur Steigerung der Spermatozoenzahl und -motilität Anwendung.

Die vorliegende Arbeit sollte nachweisen, ob ein Zusammenhang zwischen Kallikrein-in-vitro-Stimulation und Kallikreinthherapie besteht oder nicht.

Bezüglich dieser Problematik konnte keine Korrelation festgestellt werden, d.h. der Kallikrein-Simulations-test ist nicht geeignet, eine Vorhersage über das Ansprechen eines Patienten auf eine orale Kallikreinthherapie zu geben.

Die bisherigen Erfahrungen zeigen, daß im individuellen Fall beim Vorliegen einer Oligo- oder Asthenozoospermie nicht vorausgesagt werden kann, ob eine medikamentöse Behandlung mit Kallikrein erfolgreich sein wird. Dies ist nicht zuletzt deshalb der Fall, weil Oligo- und Asthenozoospermie polyätiologische Symptome darstellen. Deshalb werden auch in Zukunft sowohl der Kallikrein-in-vitro-Test als auch die Kallikreinthherapie voneinander unabhängige Methoden bei der Behandlung ungewollt kinderloser Ehepaare bleiben.

Ein Heranziehen des Kallikrein-Stimulationstests in vitro zur Voraussage des Ansprechens und Erfolges einer Therapie mit Kallikrein ist nicht möglich.

G. LITERATUR

- (1) Cohen, J. , Fari, A. , Finegold, W.J. , Propping, S. ,
Taymor, M.L. (1980)
The split ejaculate.
Homologous Artificial Insemination , 112-119
- (2) Emperaire, J.C. , Audebert, A. , Hafez, E.S.E. (1980)
Homologous Artificial Insemination.
Martinus Nijhoff Publishers
- (3) Fritz, H. (1975)
The kallikrein-kinin system in reproductio - bio-
chemical aspects.
Kininogenases. Kallikrein 2, 9-16
- (4) Fritz, H. (1978)
Biochemische Aspekte der Kallikreinanwendung.
Fortschritte Der Andrologie 6, 6-15
- (5) Giff, J.C.Mc. , Terragno, D.A. , Terragno, N.A. ,
Colina, J. , Nasjletti, A. (1976)
Prostaglandins as modulators and mediators of kinins.
Pisano and Austen, 267-273
- (6) Haberland, G.L. , Rohen, J.W. , Schirren, C. , Huber, P.
(1975)
Kininogenases. Kallikrein 2.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
- (7) Haberland, G.L. , Rohen, J.W. , Suzuki, T. (1977)
Kininogenases. Kallikrein 4.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.
- (8) Haberland, G.L. (1978)
Pharmakologische Grundlagen der Kallikrein-Anwendung
in der Andrologie.
Fortschritte Der Andrologie 6, 1-5
- (9) Haberland, G.L. , Rohen, J.W. (1981)
Kininogenases. Kallikrein 5.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.

- (10) Haberland, G.L. (1981)
Interrelationship of the kallikrein-kinin system
with the renin-angiotensin system and the prosta-
glandins.
Kininogenases. Kallikrein 5, 1-4
- (11) Hafez, E.S.E. , Semm, K. (1982)
Instrumental Insemination
Clinics In Andrology 8
- (12) Haseloff, O.W. , Hoffmann, H.-J. (1970)
Kleines Lehrbuch der Statistik.
De Gruyter Verlag, Berlin.
- (13) Hofmann, N. (1981)
Kallikrein as a diagnostic test.
Kininogenases. Kallikrein 5, 87-92
- (14) Hoskins, D.D. , Stephens, D.T. , Casillas, E.R. (1971)
Enzymatic control of fructolysis in primate sper-
matozoa
Biochem. biophys. Acta 237, 227-238
- (15) Leidl, W. , Prinzen, R. , Schill, W.-B. , Fritz, H. (1975)
The effect of kallikrein in motility and metabolism
of spermatozoa in vitro.
Kininogenases. Kallikrein 2, 33-40
- (16) Lunglmayer, G. , Maier, U. (1978)
Therapie der Subfertilität mit Kallikrein.
Fortschritte Der Andrologie 6, (73-75)
- (17) Meyhöfer, W. , Krause, W. (1978)
Therapeutische Erfahrungen mit Kallikrein bei Astheno-
und Oligozoospermie.
Fortschritte Der Andrologie 6, 49-51
- (18) Mortimer, D. , Tempelton, A.A. , Lenton, E.A. , Coleman, R.A.
(1982)
Semen analysis parameters and their interrelationship
in suspected infertile men.
Arch. of Andrology 8, 165-171

- (19) Mortimer, D. , Tempelton, A.A. , Lenton, E.A. , Coleman, R.A.
(1982)
Influence of abstinence and ejaculation-to-analysis
delay on semen analysis parameters of suspected
infertile men.
Arch. of Andrology 8, 251-256
- (20) Mortimer, D. , Tempelton, A.A. , Lenton, E.A. , Coleman, R.A.
(1982)
Semen analysis parameters of a population of sus-
pected infertile men.
Les Colloques de l' Inserm, 91-95
- (21) Paulson, J.D. , Harrison, R. , Schill, W.-B. , Barkay, J.
(1980)
Addition of pharmacological agents to the ejaculate.
Homologous Artificial Insemination, 71-83
- (22) Preissler, G. , Schill, W.-B. (1978)
Der Einfluß von Kallikrein auf die Zervixmukus-
penetration.
Fortschritte Der Andrologie 6, 88-100
- (23) Reich, T. (1964)
Idee und Praxis der med. Statistik.
Huber Verlag, Bern, Stuttgart
- (24) Rohen, J.W. , Stuttmann, R. (1977)
The early postnatal development of the germinative
epithelium of the testis in the albino rat under
the influence of kallikrein.
Kininogenases, Kallikrein 4, 217-224
- (25) Rohen, J.W. (1978)
Der Einfluß des Kallikrein-Kinin Systems auf die
Spermatogenese.
Fortschritte Der Andrologie 6, 16-25

- (26) Schill, W.-B. (1975)
Increased fructolysis of kallikrein-stimulated human spermatozoa.
Andrologia 7, 135
- (27) Schill, W.-B. (1975)
Influence of kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems: preliminary results during oral and parenteral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia.
Kininogenases, Kallikrein 2, 129-146
- (28) Schill, W.-B. (1975)
Influence of the kallikrein-kinin-system on human sperm motility in vitro.
Kininogenases, Kallikrein 2, 47-57
- (29) Schill, W.-B. (1976)
Die Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen mit Kallikrein.
Dtsch. med. Wschr. 101, 1773-1778
- (30) Schill, W.-B. (1977)
Kallikrein as a therapeutical means in the treatment of male infertility.
Kininogenases, Kallikrein 4, 251-279
- (31) Schill, W.-B. (1978)
Klinische Erfahrungen mit Kallikrein bei der Therapie der Oligo- und Asthenozoospermie.
Fortschritte Der Andrologie 6, 52-72
- (32) Schill, W.-B. , Littich, M. (1980)
Split ejaculate insemination with and without the addition of kallikrein.
Arch. of Andrology 5, 31-32

- (33) Schill,W.-B. ,Rjosk,H.-K. ,Krizic,A. (1980)
Andrologische, biochemische und endokrinologische
Untersuchungen bei subfertilen Männern während
Kallikreintherapie.
Hautarzt 31, 191-197
- (34) Schill,W.-B. (1981)
Neue Entwicklungen in der Andrologie.
Med. Welt 18/81, 3-10
- (35) Schill,W.-B. (1982)
Kinin-releasing pancreatic proteinase kallikrein.
Treatment of Male Infertility, 125-142
- (36) Schirren,C. ,Schill,W.-B. ,Hofmann,N. (1975)
The influence of kallikrein on semen parameters
of subfertile patients.
Kininogenases, Kallikrein 2, 111-128
- (37) Schirren,C. (1977)
Clinical experiences with kallikrein on subfertile
males.
Kininogenases, Kallikrein 4, 247-250
- (38) Schirren,C. (1978)
Kallikrein in der Andrologie.
Fortschritte Der Andrologie 6
- (39) Schütte,B. ,Schirren,C. (1978)
Erfolgreiche Behandlung mit Kallikrein bei sub-
fertilen Patienten.
Fortschritte Der Andrologie 6, 76-77
- (40) Schütte,B. ,Eckmann,B. ,Wirsig,H. ,Schirren,C.
(1981)
The influence of kallikrein on sperm motility:
in vitro and in vivo investigations.
Kininogenases, Kallikrein 5, 33-39

- (41) Schütte,B. ,Schirren,C. (1982)
Effect of kallikrein on sperm motility: in vitro
testing of ejaculate vs in vivo treatment.
Instrumental Insemination, 67-68
- (42) Steiner,N. ,Hofmann,R. ,Hartmann,R. ,Kaufmann,R.
(1977)
The influence of kallikrein on the velocity of
human spermatozoa measured by laser-Doppler-
spectroscopy.
Kininogenases, Kallikrein 4, 229-236
- (43) Steiner,R. ,Hofmann,R. ,Hartmann,R. ,Kaufmann,R.
(1978)
Kallikrein und Prostaglandin E_1 - Vergleichende
Untersuchung zur Motilitätssteigerung von Sperma-
tozoen mittels der Laser-Doppler-Spektroskopie.
Fortschritte Der Andrologie 6, 26-34
- (44) Tash,J.S. ,Mann,T. (1973)
Adenosine 3'5'-cyclic monophosphat in relation to
motility and senescence of spermatozoa.
Proc. roy. Soc. B 184, 109-114
- (45) Tauber,P.F. ,Propping,D. ,Niesel,A. ,Kurz,E. ,
Zaneveld,L.J.D. (1977)
Effect of kallikrein treatment on the composition
of human split ejaculates.
Kininogenases, Kallikrein 4, 237-246
- (46) Ulstein,M. (1972)
Sperm penetration of cervical mucus as a criterion
of male fertility.
Acta obstet. gynec. scand. 51, 335
- (47) Ustay,K. (1982)
AIH in oligozoospermic men.
Instrumental Insemination, 149-152

- (48) Vane, J.R. , Ferreira, S.H. (1976)
Interaction between bradykinin and the prostaglandins.
Pisano and Austen, 255-266
- (49) Wallner, O. , Schill, W.-B. , Grösser, A. , Fritz, H. (1975)
Participation of the kallikrein-kinin-system in sperm
penetration through cervical mucus - in vitro studies.
Kininogenases, Kallikrein 2, 63-70
- (50) Schill, W.-B. (1978)
Kallikrein im Doppelblindversuch bei idiopathischer
Oligozoospermie.
Der Hautarzt 29, 319-322

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. W.-B. Schill gilt mein Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die hilfreiche und verständnisvolle Beratung bei der Planung und Durchführung der Arbeit.

Weiterhin wird dem medizinisch-technischen Personal der Andrologischen Ambulanz der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, insbesondere Fr. Feifel und Fr. Kaiser, für nützliche Ratschläge bei der Planung der Datengewinnung gedankt.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München für die Beratung bei der statistischen Auswertung des Datmaterials.

LEBENS LAUF

Personalien: Friedrich Setzer, geb.07.10.1956 in Passau
wohnhaf: Postgasse 4, 8399 Neuhaus/Inn
Familienstand: ledig

Vater: Friedrich Josef Setzer
geb. 29.03.1917 in Bodenmais
Beruf: Oberstleutnant a.D.

Mutter: Josefine Setzer, geb. Brandstetter
geb. 21.04.1920 in Schärching
Beruf: Hausfrau

Schule: Volksschule - 4 Jahre 09/63-07/67
Neuhaus a. Inn / Sulzbach
Gymnasium - 8 Jahre 09/67-06/75
Bundesgymnasium Schärching

Abitur: Realistischer Zweig des
Bundesgymnasiums Schärching 10.06.1975

Studium: Zahnmedizin - LMU München 11/75-02/78
Doppelstudium
Zahnmedizin / Humanmedizin 05/78-07/79
Abschluß Zahnmedizin mit
Physikum 04/79
Fachwechsel zur Humanmedizin
wegen stärkeren Interesses an
Humanmedizin - LMU München 11/79-10/83

III. Staatsexamen: Schriftlicher Teil 12.10.1983
Mündlicher Teil 25.10.1983

Beruf: Assistenzarzt
Geburtsh.-gynäkolog. Abt.
Kreiskrankenhaus Trostberg 02/84-05/85
Geburtsh.-gynäkolog. Abt.
Städt. Krankenhaus Passau 06/85

